

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
18 janvier 2001 (18.01.2001)

PCT

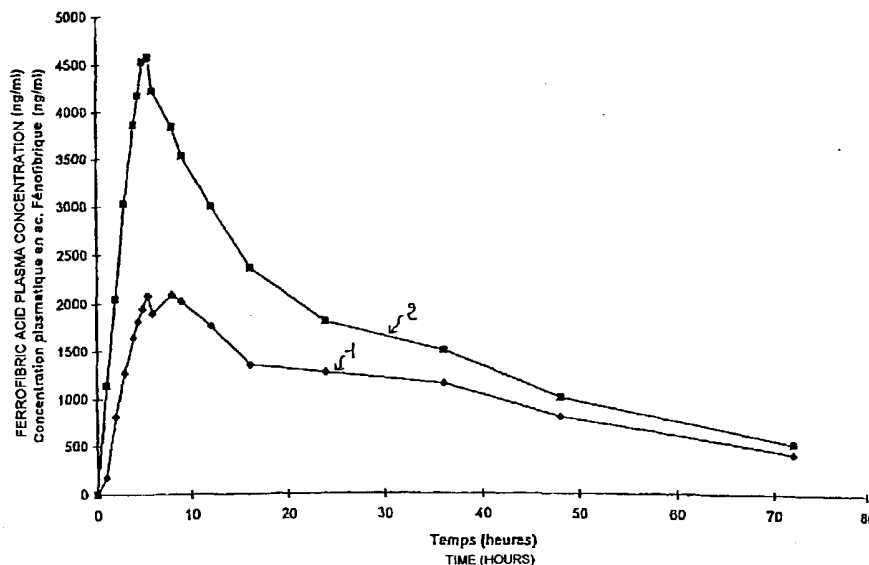
(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/03693 A1**

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>:  
A61K 31/216, 9/16
- (21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR00/01971
- (22) Date de dépôt international: 7 juillet 2000 (07.07.2000)
- (25) Langue de dépôt: français
- (26) Langue de publication: français
- (30) Données relatives à la priorité:  
99/08923 9 juillet 1999 (09.07.1999) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US):  
LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES  
ETHYPHARM [FR/FR]; 21, rue Saint-Mathieu, F-78550  
Houdan (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): CRIERE,  
Bruno [FR/FR]; 12, rue Claude Debussy, F-27930 Grav-  
igny (FR). SUPLIE, Pascal [FR/FR]; 11, rue du 8 mai  
1945, F-27400 Montaure (FR). CHENEVIER, Philippe  
[FR/CA]; 5656 rue Woudbury, Montréal, Québec H3T 1F7  
(CA).
- (74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet  
Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).
- (81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING FENOFIBRATE AND PREPARATION METHOD

(54) Titre: COMPOSITION PHARMACEUTIQUE CONTENANT DU FENOFIBRATE ET PROCEDE DE PREPARATION



(57) Abstract: The invention concerns a pharmaceutical composition containing micronized fenofibrate, a surfactant and a binding cellulose derivative, as solubilizing adjuvant, preferably hydroxypropylmethylcellulose. The cellulose derivative represents less than 20 wt. % of the composition. The association of micronized fenofibrate with a binding cellulose derivative, as solubilizing adjuvant and a surfactant enables to enhance the bioavailability of the active principle. The invention also concerns a method for preparing said composition without using any organic solvent.

[Suite sur la page suivante]

WO 01/03693 A1



(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

**Publiée:**

— Avec rapport de recherche internationale.

---

(57) Abrégé: La présente invention concerne une composition pharmaceutique contenant du fénofibrate micronisé, un tensioactif et un dérivé cellulosique liant, adjuvant de solubilisation, de préférence l'hydroxypropylméthylcellulose. Le dérivé cellulosique représente moins de 20 % en poids de la composition. L'association du fénofibrate micronisé avec un dérivé cellulosique liant, adjuvant de solubilisation et un tensioactif permet d'améliorer la biodisponibilité du principe actif. L'invention concerne également un procédé de préparation de cette composition qui ne met en oeuvre aucun solvant organique.

**"Composition pharmaceutique contenant du fénofibrate et procédé de préparation"**

5           La présente invention a pour objet une nouvelle composition pharmaceutique contenant du fénofibrate.

          Le fénofibrate est préconisé dans le traitement des hyperlipidémies, des hypercholestérolémies et des hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte. Un traitement de 300 à 400 mg de fénofibrate par  
10 jour permet une réduction de 20 à 25 % de la cholestérolémie et de 40 à 50 % de la triglycérémie.

          Le métabolite majeur plasmatique du fénofibrate est l'acide fénofibrique. La demi-vie plasmatique d'élimination de l'acide fénofibrique est de l'ordre de 20 heures. Sa concentration plasmatique maximale est  
15 atteinte en moyenne cinq heures après l'ingestion du médicament. La concentration plasmatique moyenne est de l'ordre de 15 microgrammes/ml pour une posologie de 300 mg de fénofibrate par jour. Ce taux est stable tout au long du traitement.

          Le fénofibrate est un principe actif très faiblement soluble dans  
20 l'eau dont l'absorption au niveau du tractus digestif est limitée. Une augmentation de sa solubilité ou de sa vitesse de solubilisation entraîne une meilleure absorption digestive.

          Diverses voies ont été explorées pour augmenter la vitesse de solubilisation du fénofibrate : la micronisation du principe actif, l'ajout d'un  
25 tensioactif, et la co-micronisation du fénofibrate avec un tensioactif.

          Le brevet EP 256 933 décrit des granules de fénofibrate dans lesquels le fénofibrate est micronisé pour augmenter sa biodisponibilité. Les microparticules cristallines de fénofibrate sont de dimension inférieure à 50 µm. Le liant utilisé est la polyvinylpyrrolidone. Le document suggère  
30 d'autres types de liants comme les polymères métacryliques, les dérivés

de cellulose, et les polyéthylènes glycols. Les granules décrits dans les exemples de EP 256 933 sont obtenus par un procédé mettant en œuvre des solvants organiques.

Le brevet EP 330 532 propose d'améliorer la biodisponibilité du  
5 fénofibrate en le co-micronisant avec un tensioactif, comme le laurylsulfate de sodium. Le co-micronisat est ensuite granulé par voie humide afin d'améliorer les capacités d'écoulement de la poudre et de faciliter la mise en gélules. Cette co-micronisation permet une augmentation significative de la biodisponibilité par rapport à l'utilisation de fénofibrate décrite dans  
10 EP 256 933. Les granules décrits dans EP 330 532 contiennent de la polyvinylpyrrolidone comme liant.

Ce brevet enseigne que la co-micronisation du fénofibrate avec un tensioactif solide améliore significativement la biodisponibilité du fénofibrate comparativement à l'utilisation d'un tensioactif, d'une  
15 micronisation ou de l'association d'un tensioactif et du fénofibrate micronisé.

Le brevet WO 98/31361 propose d'améliorer la biodisponibilité du fénofibrate, en fixant sur un support inerte hydrodispersible du fénofibrate micronisé, un polymère hydrophile et éventuellement un  
20 tensioactif. Le polymère hydrophile, identifié comme de la polyvinylpyrrolidone, représente au moins 20 % en poids de la composition précédemment décrite.

Ce procédé permet d'augmenter la vitesse de dissolution du fénofibrate, ainsi que sa biodisponibilité. Cependant, le procédé de  
25 préparation selon ce brevet n'est pas totalement satisfaisant, car il nécessite la mise en œuvre d'une quantité importante de PVP et des autres excipients. L'exemple présenté dans cette demande de brevet, fait part d'une composition contenant seulement 17,7 % de fénofibrate exprimé en rapport massique. Ce faible rapport massique du fénofibrate  
30 entraîne une forme finale de très grande taille d'où une administration non

aisée de la dose souhaitée de fénofibrate, ou l'administration de deux comprimés.

Il a été découvert dans le cadre de la présente invention que l'incorporation d'un dérivé cellulosique utilisé comme liant et adjuvant de solubilisation dans une composition contenant du fénofibrate micronisé et un tensioactif permet d'obtenir une biodisponibilité supérieure à une composition contenant un co-micronisat de fénofibrate et de tensioactif.

La présente invention a donc pour objet une composition pharmaceutique contenant du fénofibrate micronisé, un tensioactif et un dérivé cellulosique liant, adjuvant de solubilisation, de préférence l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC).

La composition de l'invention est avantageusement présentée en gélules contenant de la poudre ou des granules, de préférence sous la forme de granules. Ces granules peuvent notamment être préparés par montage sur des microgranules neutres, par pulvérisation d'une suspension aqueuse contenant le tensioactif, le dérivé cellulosique liant solubilisé et le fénofibrate micronisé en suspension, ou par granulation de poudre par voie humide selon laquelle les constituants dont notamment le fénofibrate micronisé, le tensioactif et le dérivé cellulosique sont granulés par granulation humide en utilisant une solution de mouillage aqueuse, séchés et calibrés.

La composition pharmaceutique selon la présente invention présente une forte proportion de fénofibrate, elle peut donc se présenter sous une formulation de taille inférieure aux formulations de l'art antérieur, ce qui rend cette composition selon l'invention, facilement administrable.

La quantité de fénofibrate est supérieure ou égale à 60 % en poids, de préférence supérieure ou égale à 70 % en poids, de préférence encore supérieure ou égale à 75 % en poids, par rapport au poids de la composition.

Dans le cadre de la présente invention, le fénofibrate n'est pas co-micronisé avec un tensioactif. Au contraire il est micronisé seul puis associé à un tensioactif et au dérivé cellulosique liant, adjuvant de solubilisation.

5 Le tensioactif est choisi parmi les tensioactifs solides ou liquides à température ambiante, par exemple le laurylsulfate de sodium, le Polysorbate® 80 ou le Montane® 20, de préférence le laurylsulfate de sodium.

10 Le rapport fénofibrate/HPMC est de préférence compris entre 5/1 et 15/1.

L'agent tensioactif représente entre 1 à 10 %, de préférence entre 3 et 5 % en poids par rapport au poids de fénofibrate.

Le dérivé cellulosique liant représente entre 2 et 15 %, de préférence entre 5 et 12 % en poids de la composition.

15 On choisit de préférence l'hydroxypropylméthylcellulose dont la viscosité apparente est comprise entre 2,4 et 18 cP et de manière encore plus préférée comprise entre 2,4 et 3,6 cP, comme par exemple le Pharmacoat 603®.

20 La taille moyenne des particules de fénofibrate est inférieure à 15 µm, de préférence 10 µm, de préférence encore inférieure à 8 µm.

La composition de l'invention peut en outre contenir au moins un excipient tel que les diluants comme le lactose, des agents anti-mousse comme le Diméthicone® et le Siméthicone®, des lubrifiants comme le talc.

25 La composition pharmaceutique de l'invention est avantageusement constituée de granules en une quantité équivalant à une dose de fénofibrate comprise entre 50 et 300 mg, de préférence égale à 200 mg.

La présente invention concerne également un procédé de préparation de la poudre ou des granules dont la composition est décrite précédemment. Ce procédé ne met en œuvre aucun solvant organique.

Selon une première variante, les granules sont préparés par montage sur des microgranules neutres.

Les microgranules neutres ont une granulométrie comprise entre 200 et 1000 microns, de préférence entre 400 et 600 microns.

Le montage est effectué en turbine à dragéification, en turbine perforée ou en lit d'air fluidisé, de préférence en lit d'air fluidisé.

Le montage sur des microgranules neutres se fait par pulvérisation d'une suspension aqueuse contenant le tensioactif, le dérivé cellulosique liant solubilisé, et le fénofibrate micronisé en suspension.

Selon une deuxième variante, les granules sont obtenus par granulation de poudre par voie humide. La granulation permet de densifier les poudres et d'améliorer leurs propriétés d'écoulement. Elle permet également une meilleure conservation de l'homogénéité, en évitant le démélange des différents constituants.

Le fénofibrate micronisé, le tensioactif, le dérivé cellulosique et éventuellement les autres excipients sont mélangés, granulés, séchés puis calibrés. La solution de mouillage peut être de l'eau ou une solution aqueuse contenant le dérivé cellulosique liant et/ou le tensioactif.

Selon un mode de mise en œuvre particulier, le fénofibrate et les autres excipients sont mélangés dans un mélangeur planétaire. La solution de mouillage est amenée directement dans le mélange. La masse humidifiée obtenue est granulée avec un granulateur oscillant, puis séchée à l'étuve. Les granules sont obtenus après passage sur calibre oscillant.

La figure 1 représente le profil de libération in vivo de la formulation de l'exemple 1C et d'une formulation de l'art antérieur chez des sujets à jeun.

La figure 2 représente le profil de libération in vivo de la formulation de l'exemple 1C et d'une formulation de l'art antérieur chez des sujets venant de s'alimenter.

La figure 3 représente le profil de libération in vivo de la formulation de l'exemple 2B et d'une formulation de l'art antérieur chez des sujets à jeun.

La figure 4 représente le profil de libération in vivo de la formulation de l'exemple comparatif 3 et d'une formulation de l'art antérieur chez des sujets venant de s'alimenter.

L'invention est illustrée de façon non limitative par les exemples suivants.

#### **Exemple 1 : Granules**

##### **1A) Microgranules (XFEN 1735)**

Les microgranules sont obtenus par pulvérisation d'une suspension aqueuse sur des noyaux neutres. La composition est présentée dans le tableau suivant :

Formule	Quantité (Pourcentage Massique)
Fénofibrate micronisé	64,5
Microgranules neutres	21
HPMC (Pharmacoat 603®)	11,2
Polysorbate® 80	3,3
Teneur en fénofibrate	645 mg/g

La dissolution in vitro est déterminée selon une méthode en cellule à flux continu avec un débit de 8 ml/min de laurylsulfate de sodium



à 0,1 N. Les pourcentages de produit dissous en fonction du temps en comparaison avec une formulation de l'art antérieur, Lipanthyl 200 M, sont présentés dans le tableau suivant.

Temps (min)	15	30
Exemple 1 A (% dissous)	73	95
Lipanthyl 200M (% dissous)	47,3	64,7

5

La formulation 1A présente une dissolution plus rapide que celle du Lipanthyl 200M.

#### 1B) Microgranules (X FEN 1935)

10

La taille moyenne des particules de fénofibrate est égale à  $6,9 \pm 0,7$  microns.

Les microgranules sont obtenus par pulvérisation d'une suspension aqueuse sur des noyaux neutres. La suspension contient du fénofibrate micronisé, du laurylsulfate de sodium et de l'HPMC.

15

Le montage est effectué en lit d'air fluidisé Huttlin (rotoprocess).

La formule obtenue est présentée ci-dessous.

FORMULE	QUANTITE (pourcentage massique)
Fénofibrate micronisé	65,2
Microgranules neutres	20,1
HPMC (Pharmacoat 603®)	11,4
Laurylsulfate de sodium	3,3
Teneur en fénofibrate	652 mg/g

20

La taille des microgranules neutres est comprise entre 400 et 600  $\mu\text{m}$ .

**1C) Gélules de microgranules (Y FEN 001)**

On prépare des microgranules de composition suivante :

<b>MATIERES PREMIERES</b>	<b>QUANTITE (pourcentage massique)</b>
Fénofibrate micronisé	67,1
Microgranules neutres	17,2
Pharmacoat 603® (HPMC)	11,7
Laurylsulfate de sodium	3,3
Emulsion diméthicone 35 %	0,2
Talc	0,5
Teneur en fénofibrate	671 mg/g

5

Selon le procédé décrit au paragraphe 1A).

Les microgranules obtenus sont répartis en gélules de taille 1, contenant chacune 200 mg de fénofibrate.

10

La dissolution in vitro est déterminée selon une méthode en cellule à flux continu avec un débit de 8ml/min de laurylsulfate de sodium à 0,1 N. Les résultats comparatifs avec une formulation de l'art antérieur, Lipanthyl 200M, sont présentés dans le tableau suivant.

Temps (min)	15	30
Exemple 1C (% dissous)	76	100
Lipanthyl 200M (% dissous)	47,3	64,7

15

La formulation 1C présente une dissolution plus rapide que celle du Lipanthyl 200M.

Les gélules sont conservées pendant 6 mois à 40°C/75 % humidité relative. Les granules sont stables dans ces conditions de stockage accélérées. Les essais de dissolution in vitro (en cellules à flux continu avec un débit de 8 ml/min de laurylsulfate de sodium à 0,1 N) ont été effectués. Les pourcentages de produit dissous en fonction du temps

20

pour des gélules conservées 1, 3 et 6 mois sont présentés dans le tableau suivant.

Temps de dissolution (min)	Temps de conservation		
	1 mois (% produit dissous)	3 mois (% produit dissous)	6 mois (% produit dissous)
5	25,1	23,0	20,1
15	71,8	65,6	66,5
25	95,7	88,7	91,0
35	104,7	98,7	98,2
45	106,4	100,2	99,1
55	106,7	100,5	99,5
65	106,8	100,6	99,7

- 5 L'évolution de la teneur en principe actif au cours du stockage est présentée dans le tableau suivant.

Teneur (mg/gélule)	Temps de conservation			
	0	1 mois	3 mois	6 mois
	208,6	192,6	190,8	211,7

#### Etude pharmacocinétique réalisée chez le sujet à jeun

- 10 On compare le profil de libération in vivo des gélules contenant les granules YFEN 01 dosées à 200 mg de fénofibrate, à celui des gélules commercialisées sous la marque Lipanthyl 200M.

- Cette étude est réalisée chez 9 sujets. Des prélèvements sanguins sont réalisés à des intervalles de temps réguliers et on dose  
15 l'acide fénofibrique.

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant et figure 1.

Paramètres pharmacocinétiques	Lipanthyl 200 M	Exemple 1C
$AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	76	119
$AUC_{inf}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	96	137
$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	2,35	4,71
$T_{max}$ (heures)	8,0	5,5
$K_e$ (1/heure)	0,032	0,028
Elim $\frac{1}{2}$ (heures)	26,7	24,9

Les abréviations suivantes sont utilisées dans la présente demande :

$C_{max}$  : concentration plasmatique maximale,

5  $T_{max}$  : temps nécessaire pour atteindre le  $C_{max}$ ,

$T_{1/2}$  : demi-vie plasmatique,

$AUC_{0-t}$  : aire sous la courbe de 0 à t,

$AUC_{0-\infty}$  : aire sous la courbe de 0 à l' $\infty$ ,

$K_e$  : constante d'élimination.

10 Les résultats obtenus pour le Lipanthyl 200 M et pour le produit de l'exemple 1C sont représentés sur la figure 1 respectivement par les courbes 1 et 2.

Ces résultats montrent que la composition suivant la présente invention a une biodisponibilité supérieure à celle du Lipanthyl 200 M chez

15 le sujet à jeun.

**Etude pharmacocinétique réalisée chez le sujet venant de s'alimenter**

On compare le profil de libération in vivo des gélules contenant les granules YFEN 01 dosées à 200 mg de fénofibrate, à celui des gélules commercialisées sous la marque Lipanthyl 200 M.

Cette étude est réalisée chez 18 sujets. Des prélèvements sanguins sont réalisés à des intervalles de temps réguliers et on dose l'acide fénofibrique.

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant et figure 2.

Paramètres pharmacocinétiques	Lipanthyl 200 M	Exemple 1C
AUC <sub>0-t</sub> (µg.h/ml)	244	257
AUC <sub>inf</sub> (µg.h/ml)	255	270
C <sub>max</sub> (µg/ml)	12	13
T <sub>max</sub> (heures)	5,5	5,5
Ke (1/heure)	0,04	0,04
Elim ½ (heures)	19,6	19,3

Les résultats obtenus pour le Lipanthyl 200 M et pour le produit de l'exemple 1C sont représentés sur la figure 2 respectivement par les courbes 1 et 2.

Ces résultats montrent que la composition suivant la présente invention est bioéquivalente à celle du Lipanthyl 200M chez le sujet qui vient de s'alimenter.

5 **Exemple 2 : Poudre**

**2A) Granulés (X FEN 1992)**

On prépare des granulés de composition suivante

10

FORMULE	POURCENTAGE MASSIQUE
Fénofibrate micronisé	71
Lactose	21,5
HPMC (Pharmacoat 603®)	5
Laurylsulfate de sodium	2,5

Le fénofibrate micronisé, l'HPMC et le lactose sont mélangés à l'aide d'un mélangeur planétaire. Ce mélange est granulé en présence d'une solution de laurylsulfate de sodium.

15

Le temps d'écoulement des granulés est de 7s. L'aptitude au tassement et la répartition granulométrique sont présentées dans les tableaux suivants. Ces mesures ont été effectuées conformément aux normes de la Pharmacopée Européenne.

Aptitude au tassement (X FEN 1992)	
V0	204 ml
V10	186 ml
V500	168 ml
V1250	164 ml
V10-V500	22 ml

20

Répartition granulométrique (X FEN 1992)	
Ouverture de maille des tamis (mm)	% de masse de refus
0,6	8
0,5	9
0,355	12
0,2	30
0,1	23
0	18

## 2B) Gélules de granulés (Y FEN 002)

### • Préparation

5

Le fénofibrate micronisé est mélangé dans un mélangeur PMA (Niro Fielder) avec du lactose et de l'HPMC, puis mouillé avec une solution aqueuse de laurylsulfate de sodium. La masse obtenue est granulée par passage sur un granulateur oscillant, séchée puis calibrée sur un tamis de 1,25 mm d'ouverture de maille.

10

Les granulés sont ensuite conditionnés en gélules, de taille 1 dosées à 200 mg de fénofibrate.

On obtient des granulés de composition suivante.

FORMULE	POURCENTAGE MASSIQUE
Fénofibrate micronisé	70
Lactose	21,5
Pharmacoat 603® (HPMC)	5
Laurylsulfate de sodium	3,5
Teneur	700 mg/g

15

- **Propriétés des granulés**

Le temps d'écoulement des granulés est de 6 s. L'aptitude au tassement et la répartition granulométrique sont présentées dans les tableaux suivants. Ces mesures ont été effectuées conformément aux normes de la Pharmacopée Européenne.

<b>Aptitude au tassement (Y FEN 002)</b>	
V0	216 ml
V10	200 ml
V500	172 ml
V1250	170 ml
V10-V500	28 ml

<b>Répartition granulométrique (Y FEN 002)</b>	
<b>Ouverture de maille des tamis (mm)</b>	<b>% de masse de refus</b>
0,6	5
0,5	7
0,355	11
0,2	30
0,1	25
0	22

La dissolution in vitro est déterminée selon une méthode en cellule à flux continu avec un débit de 8 ml/min de laurylsulfate de sodium à 0,1 N. Les résultats comparatifs avec une formulation de l'art antérieur, Lipanthyl 200 M, sont présentés dans le tableau suivant.



Temps (min)	15	30
Exemple 2B (% dissous)	82,2	88,5
Lipanthyl 200 M (% dissous)	47,3	64,7

La formulation 2B présente une dissolution plus rapide que celle du Lipanthyl 200 M.

#### 5 • Essais de stabilité

Les gélules conservées à 40°C / 75 % d'humidité relative sont stables pendant 6 mois.

10 Les essais de dissolution in vitro (en cellules à flux continu avec un débit de 8 ml/min de laurylsulfate de sodium à 0,1N) ont été effectués. Les pourcentages de produit dissous en fonction du temps pour des gélules conservées 1, 3 et 6 mois sont présentés dans le tableau suivant.

Temps de dissolution (min)	Temps de conservation		
	1 mois (% produit dissous)	3 mois (% produit dissous)	6 mois (% produit dissous)
5	54,2	52,9	49,0
15	81,1	75,8	82,2
25	86,4	79,6	87,2
35	88,8	81,6	89,8
45	90,7	82,9	91,5
55	92,1	83,9	92,7
65	93,2	84,7	93,6

15 L'évolution de la teneur en principe actif au cours du stockage est présentée dans le tableau suivant.

Teneur (mg/gélule)	Temps de conservation			
	0	1 mois	3 mois	6 mois
	196,6	190,0	199,8	203,3

**Etude pharmacocinétique réalisée chez le sujet à jeun**

5 On compare le profil de libération in vivo des gélules contenant les granules YFEN 002 dosées à 200 mg de fénofibrate, à celui des gélules commercialisées sous la marque Lipanthyl 200 M.

Cette étude est réalisée chez 9 sujets. Des prélèvements sanguins sont réalisés à des intervalles de temps réguliers et on dose  
10 l'acide fénofibrique.

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant et figure 3.

Paramètres pharmacocinétiques	Lipanthyl 200 M	Exemple 2B
AUC <sub>0-t</sub> (µg.h/ml)	76	70
AUC <sub>inf</sub> (µg.h/ml)	96	82
C <sub>max</sub> (µg/ml)	2,35	2,8
T <sub>max</sub> (heures)	8,0	5,5
Ke (1/heure)	0,032	0,033
Elim ½ (heures)	26,7	23,1

Les résultats obtenus pour le Lipanthyl 200 M et pour le produit de l'exemple 2B sont représentés sur la figure 3 respectivement par les courbes 1 et 2.

5 Ces résultats montrent que la composition de l'exemple 2B est bioéquivalente à celle du Lipanthyl 200 M chez le sujet à jeun.

### **Exemple 3 comparatif : lot ZEF 001**

10 Cet exemple illustre l'art antérieur.

Il associe la micronisation du fénofibrate et l'utilisation d'un tensioactif. Il se différencie de la présente invention par l'utilisation d'un mélange d'excipients liants constitué d'un dérivé cellulosique, autre que l'HPMC : l'Avicel PH 101 et de polyvinylpyrrolidone (PVP K30).

15 Il est préparé par extrusion-sphéronisation.

- **Formule théorique**

Produits	Quantité théorique (%)
Fénofibrate micronisé	75,08
Montanox 80 <sup>®</sup>	4,72
Avicel PH 101 <sup>®</sup>	5,02
PVP K 30 <sup>®</sup>	4,12
Explotab <sup>®</sup>	11,06

20

- **Profil de dissolution in vitro**

La dissolution in vitro est déterminée selon une méthode en cellule à flux continu avec un débit de 8 ml/min de laurylsulfate de sodium

à 0,1 N. Les résultats comparatifs avec le Lipanthyl 200 M, sont présentés dans le tableau suivant.

Temps (min)	15	30
Exemple 3 (% dissous)	24	40
Lipanthyl 200 M (% dissous)	47,3	64,7

La dissolution est plus lente que celle observée pour le  
5 Lipanthyl 200 M.

#### **Etude pharmacocinétique réalisée chez le sujet à jeun**

On compare le profil de libération in vivo des gélules contenant  
10 les granules ZEF 001 dosées à 200 mg de fénofibrate, à celui des gélules commercialisées sous la marque Lipanthyl 200 M.

Cette étude est réalisée chez 5 sujets à jeun, recevant une dose unique. Des prélèvements sanguins sont réalisés à des intervalles de temps réguliers et on dose l'acide fénofibrique.

15 Les résultats sont présentés dans le tableau suivant et figure 4.

Paramètres pharmacocinétiques	Lipanthyl 200 M	Exemple 3
AUC <sub>0-t</sub> (µg.h/ml)	92	47
AUC <sub>inf</sub> (µg.h/ml)	104	53
C <sub>max</sub> (µg/ml)	3,5	1,7
T <sub>max</sub> (heures)	5,6	4,6
Ke (1/heure)	0,04	0,038
Elim ½ (heures)	18,9	20,3

Les résultats obtenus pour le Lipanthyl 200 M et pour le produit de l'exemple 3 sont représentés sur la figure 4 respectivement par les courbes 1 et 2.

5 Ces résultats montrent la biodisponibilité supérieure du Lipanthyl 200 M par rapport à cette formulation s'appuyant sur l'art antérieur.

10 L'exemple 3, montre que la combinaison des connaissances de l'art antérieur (à savoir micronisation ou utilisation de tensioactifs) ne permet pas d'obtenir une dissolution rapide du fénofibrate. Ceci se traduit par une faible biodisponibilité comparativement au Lipanthyl 200 M.

Les compositions réalisées suivant la présente invention montrent une dissolution plus rapide que la formule de l'art antérieur et une biodisponibilité améliorée.

## REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique contenant du fénofibrate micronisé, un tensioactif et un dérivé cellulosique liant en tant qu'adjuvant de solubilisation.  
5
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé cellulosique liant, adjuvant de solubilisation est l'hydroxypropylméthylcellulose.  
10
3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'hydroxypropylméthylcellulose a une viscosité apparente comprise entre 2,4 et 18 cP, de préférence comprise entre 2,4 et 3,6 cP.
- 15 4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle contient une quantité de fénofibrate supérieure ou égale à 60 % en poids, de préférence supérieure ou égale à 70 % en poids, de préférence encore supérieure ou égale à 75 % en poids, par rapport au poids de la composition.  
20
5. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le tensioactif est choisi dans le groupe formé par le polysorbate® 80, le Montane® 20 et le laurylsulfate de sodium.
- 25 6. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le tensioactif représente entre 1 et 10 %, de préférence entre 3 et 5 % en poids par rapport au poids du fénofibrate.

7. Composition selon l'une des revendications 2 à 6, caractérisée en ce que le rapport massique fénofibrate/HPMC est compris entre 5/1 et 15/1.
- 5 8. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le dérivé cellulosique liant représente entre 2 et 15 %, de préférence entre 5 et 12 % en poids de la composition.
9. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée  
10 en ce qu'elle contient au moins un excipient, tel qu'un diluant comme le lactose, un agent anti-mousse comme le Diméthicone® ou le Siméthicone®, ou un lubrifiant comme le talc.
10. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée  
15 en ce que la taille moyenne des particules de fénofibrate est inférieure à 15 µm, de préférence inférieure à 8 µm.
11. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée  
20 en ce qu'elle est sous la forme de gélules contenant de la poudre ou des granules.
12. Procédé de préparation de la composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que des granules sont préparés par montage sur des microgranules neutres, par pulvérisation  
25 d'une suspension aqueuse contenant le tensioactif, le dérivé cellulosique liant solubilisé et le fénofibrate micronisé en suspension.
13. Procédé de préparation selon la composition selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que des granules sont

obtenus par granulation de poudre par voie humide selon laquelle les constituants dont notamment le fénofibrate micronisé, le tensioactif et le dérivé cellulosique sont granulés par granulation humide en utilisant une solution de mouillage aqueuse, séchés et calibrés.



Figure 1

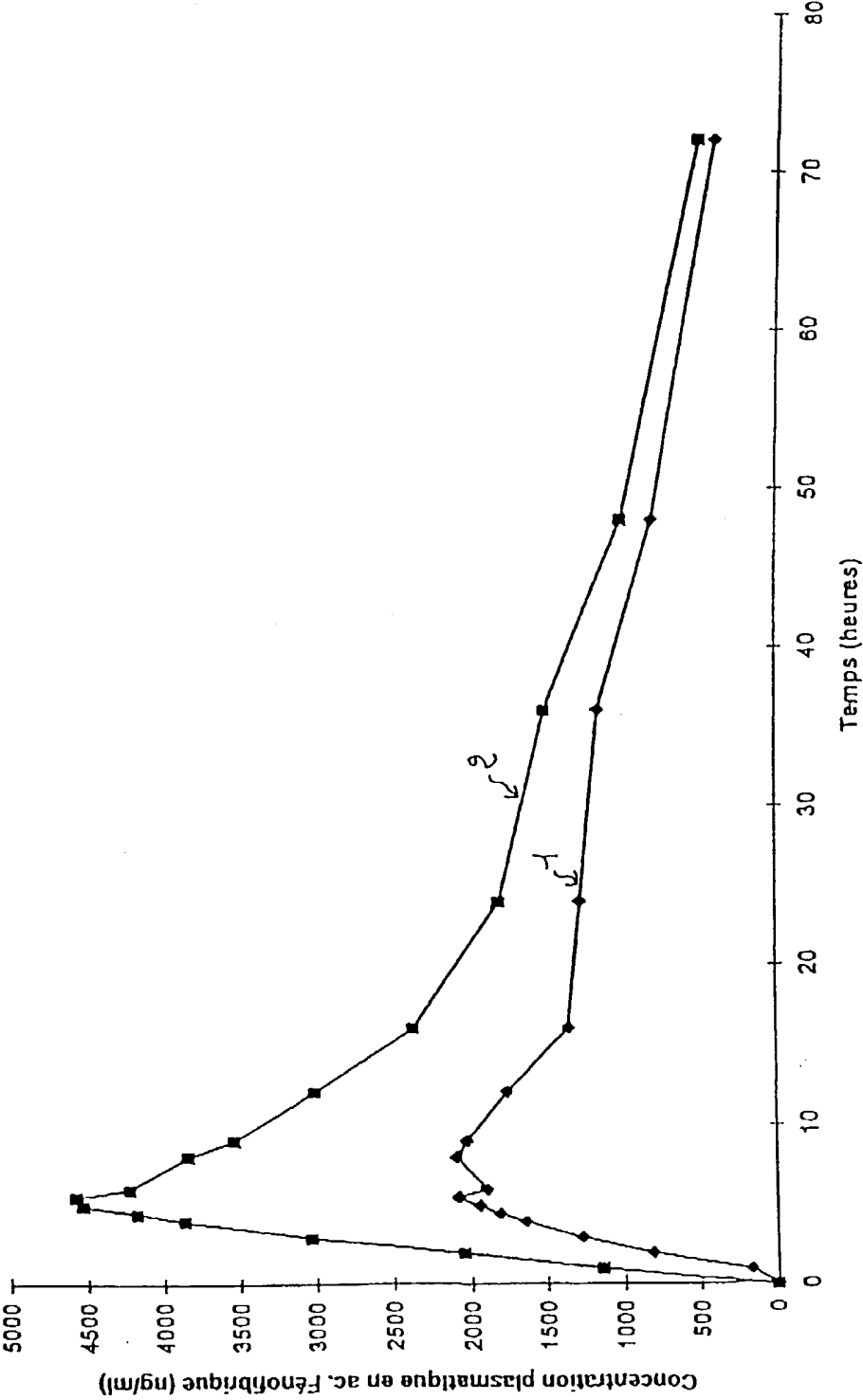
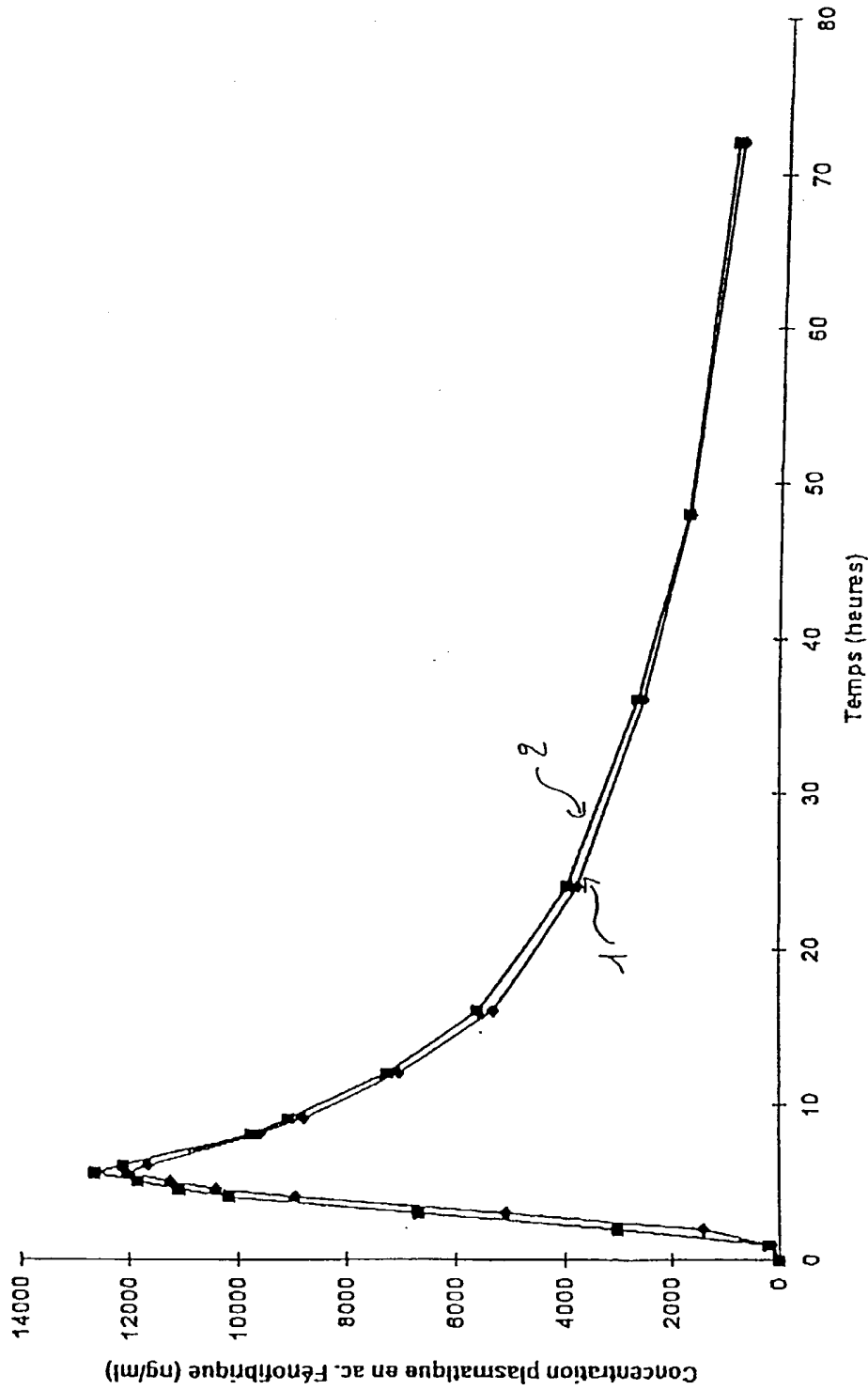
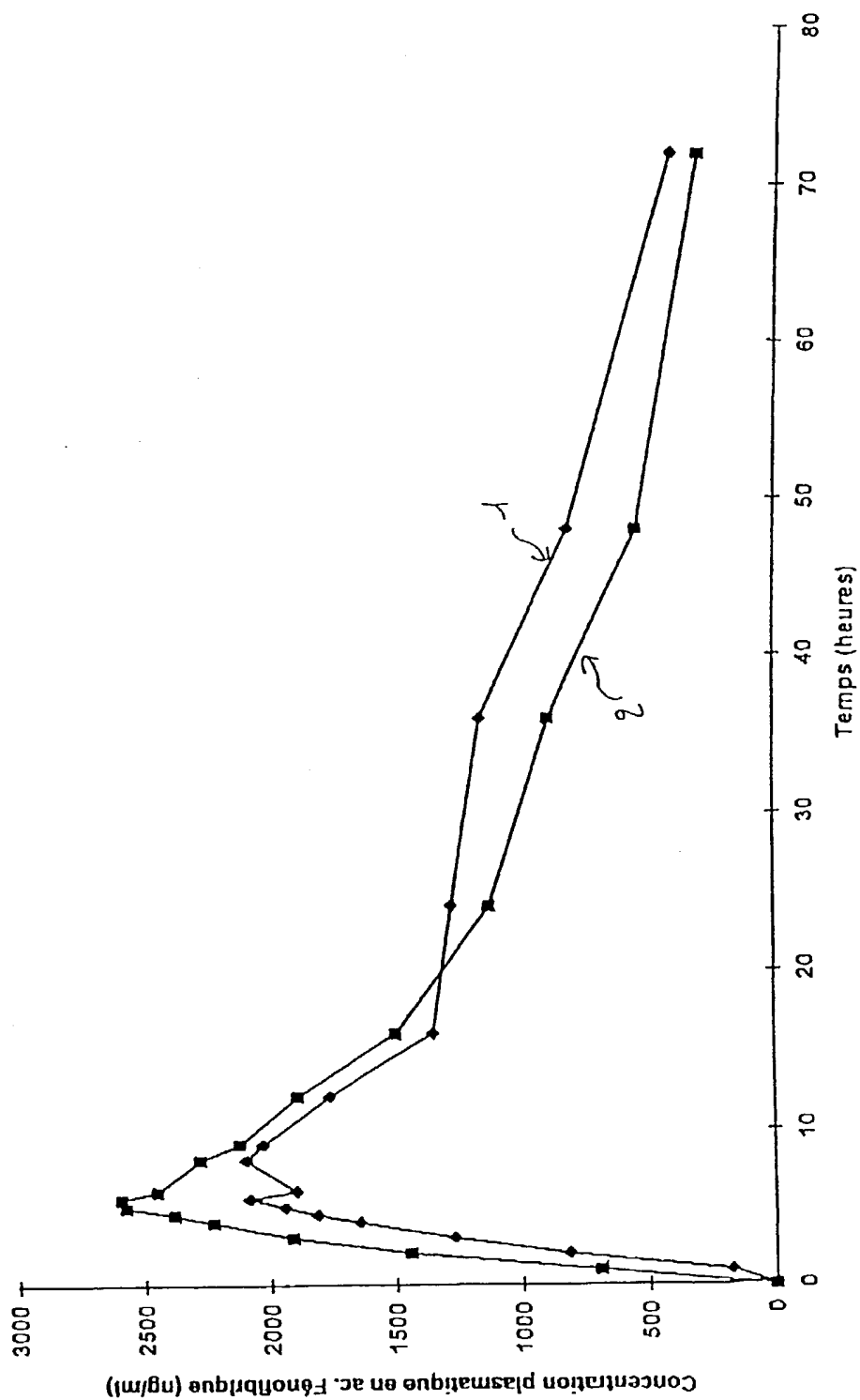


Figure 2



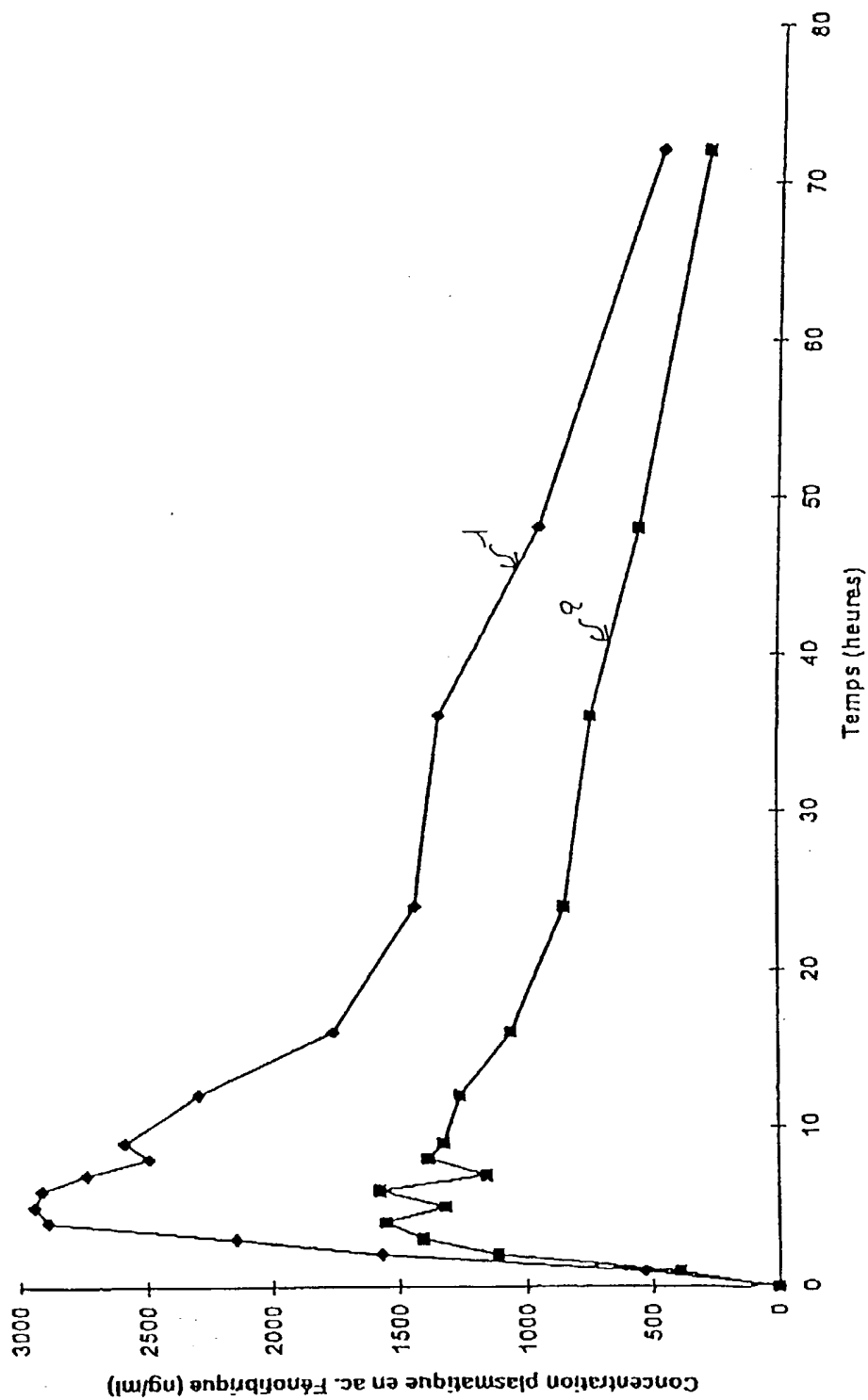
3/4

Figure 3



4/4

Figure 4



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In ternational Application No

PCT/FR 00/01971

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/216 A61K9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 31361 A (FOURNIER LAB SA) 23 July 1998 (1998-07-23) cited in the application abstract	1-3,5,6, 11,12
Y	page 6, line 33 -page 7, line 35 page 8, line 37 -page 9, line 10 page 11 -page 13; example 1 claims 1,2,4,5	7-10
Y	EP 0 514 967 A (STERLING WINTHROP INC) 25 November 1992 (1992-11-25) page 2, line 1 - line 4 page 3, line 7 -page 4, line 10 page 4 -page 5; example 1 claims 1,6-8	7-10
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 October 2000

Date of mailing of the international search report

26/10/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muller, S

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In ational Application No

PCT/FR 00/01971

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 519 144 A (ILSAN ILAC VE HAMMADELERI SAN) 23 December 1992 (1992-12-23) abstract page 2, line 24 -page 3, line 4 claims 1,3,4 ---	2
A	WO 98 00116 A (SCHERING CORP) 8 January 1998 (1998-01-08) abstract page 3, line 9 -page 4, line 8 page 5, line 3 -page 7, line 21 page 12; example 5 claims 1,6-8,11,19 -----	2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01971

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9831361 A	23-07-1998	FR 2758459 A	24-07-1998
		AU 5336798 A	07-08-1998
		BR 9806738 A	29-02-2000
		CA 2219475 A	17-07-1998
		CZ 9902535 A	17-11-1999
		EP 0952829 A	03-11-1999
		NO 993519 A	16-09-1999
		PL 334748 A	13-03-2000
		US 6074670 A	13-06-2000
EP 0514967 A	25-11-1992	ZA 9800324 A	12-08-1998
		US 5223268 A	29-06-1993
		AU 1492092 A	19-11-1992
		CA 2067314 A	17-11-1992
		FI 922234 A	17-11-1992
		HU 62461 A	28-05-1993
		JP 5132417 A	28-05-1993
		MX 9202247 A	01-11-1992
		NO 921924 A	17-11-1992
EP 0519144 A	23-12-1992	NZ 242357 A	25-06-1993
		US 5340589 A	23-08-1994
		CA 2046364 A	06-01-1993
		AT 156707 T	15-08-1997
		DE 69127275 D	18-09-1997
WO 9800116 A	08-01-1998	DE 69127275 T	12-03-1998
		DK 519144 T	23-03-1998
		GR 3025162 T	27-02-1998
		AU 3387497 A	21-01-1998
		BR 9710069 A	10-08-1999
		CA 2258683 A	08-01-1998
		CN 1228693 A	15-09-1999
		CZ 9804214 A	16-06-1999
		EP 0914100 A	12-05-1999
		NO 986087 A	26-02-1999
		PL 330864 A	07-06-1999
		SK 177598 A	12-07-1999

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De 1de Internationale No

PCT/FR 00/01971

#### A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/216 A61K9/16

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE

### C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 31361 A (FOURNIER LAB SA) 23 juillet 1998 (1998-07-23) cité dans la demande abrégé	1-3,5,6, 11,12
Y	page 6, ligne 33 -page 7, ligne 35 page 8, ligne 37 -page 9, ligne 10 page 11 -page 13; exemple 1 revendications 1,2,4,5 ---	7-10
Y	EP 0 514 967 A (STERLING WINTHROP INC) 25 novembre 1992 (1992-11-25) page 2, ligne 1 - ligne 4 page 3, ligne 7 -page 4, ligne 10 page 4 -page 5; exemple 1 revendications 1,6-8 ---	7-10
	--- -/--	

**X** Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

**X** Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

<sup>a</sup> Catégories spéciales de documents cités:

**"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent**

**"E"** document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"8" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 octobre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26/10/2000

**Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale**

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Muller, S



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D. .nde Internationale No

PCT/FR 00/01971

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9831361 A	23-07-1998	FR 2758459 A	24-07-1998
		AU 5336798 A	07-08-1998
		BR 9806738 A	29-02-2000
		CA 2219475 A	17-07-1998
		CZ 9902535 A	17-11-1999
		EP 0952829 A	03-11-1999
		NO 993519 A	16-09-1999
		PL 334748 A	13-03-2000
		US 6074670 A	13-06-2000
		ZA 9800324 A	12-08-1998
EP 0514967 A	25-11-1992	US 5223268 A	29-06-1993
		AU 1492092 A	19-11-1992
		CA 2067314 A	17-11-1992
		FI 922234 A	17-11-1992
		HU 62461 A	28-05-1993
		JP 5132417 A	28-05-1993
		MX 9202247 A	01-11-1992
		NO 921924 A	17-11-1992
		NZ 242357 A	25-06-1993
		US 5340589 A	23-08-1994
EP 0519144 A	23-12-1992	CA 2046364 A	06-01-1993
		AT 156707 T	15-08-1997
		DE 69127275 D	18-09-1997
		DE 69127275 T	12-03-1998
		DK 519144 T	23-03-1998
		GR 3025162 T	27-02-1998
WO 9800116 A	08-01-1998	AU 3387497 A	21-01-1998
		BR 9710069 A	10-08-1999
		CA 2258683 A	08-01-1998
		CN 1228693 A	15-09-1999
		CZ 9804214 A	16-06-1999
		EP 0914100 A	12-05-1999
		NO 986087 A	26-02-1999
		PL 330864 A	07-06-1999
		SK 177598 A	12-07-1999

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D. nde Internationale No

PCT/FR 00/01971

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 519 144 A (ILSAN ILAC VE HAMMADDELERI SAN) 23 décembre 1992 (1992-12-23) abrégé page 2, ligne 24 -page 3, ligne 4 revendications 1,3,4 -----	2
A	WO 98 00116 A (SCHERING CORP) 8 janvier 1998 (1998-01-08) abrégé page 3, ligne 9 -page 4, ligne 8 page 5, ligne 3 -page 7, ligne 21 page 12; exemple 5 revendications 1,6-8,11,19 -----	2